



TITLE:

OK-432 (Picibanil) による末期進行癌の免疫化学療法

AUTHOR(S):

仁尾, 義則; 新田, 直樹; 田中, 明; 市川, 利洋; 辺見, 公雄

CITATION:

仁尾, 義則 ...[et al]. OK-432 (Picibanil) による末期進行癌の免疫化学療法 . 日本外科宝函 1981, 50(5): 704-710

ISSUE DATE:

1981-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208552>

RIGHT:

OK-432 (Picibanil) による末期進行癌の免疫化学療法

赤穂市民病院外科 (院長: 荻野和四郎博士)

仁尾 義則, 新田 直樹, 田中 明, 市川 利洋, 辺見 公雄

[原稿受付: 昭和56年6月16日]

Clinical Evaluation of Immunochemotherapy with Streptococcal Preparation "OK-432" on Inoperable Advanced Cancers

YOSHINORI NIO, NAOKI NITTA, AKIRA TANAKA, TOSHIHIRO ICHIKAWA
and KIMIO HENMI

Department of Surgery, Ako Municipal Hospital
(Director: Dr. WASHIRO OGINO)

Between 1973 and 1980, out of 185 cases of inoperable advanced cancers, 54 were administered non-specific immunostimulator OK-432 in combination with chemotherapy, 70 with chemotherapy alone and 61 without anti-cancer agent. The therapeutic effect better than 1-A Karnofsky's criteria was obtained in 8.0% of chemotherapy group and in 21.0% of OK-432 group. The mean survival term was 2.2 months for non-chemotherapy group, 4.2 for chemotherapy group and 5.9 for OK-432 group. The one year survival rate was respectively 0, 6.0 and 18.0%.

It was concluded that the clinical benefit and the improvement of survival rate could be obtained by immunochemotherapy with OK-432.

I はじめに

近年、癌治療における多角集学的治療の1つとして免疫療法が加わり、治療成績の向上を計るべく臨床的討が行なわれている。

癌免疫療法としては、特異的免疫療法が理想と考えられるが、未だ応用段階には至っていない。このため、伏ではいわゆる免疫賦活剤を用いて患者の免疫能を高めることにより、抗腫瘍効果を期待する非特異的免疫療法が主流をなしている。現在、臨床的に免疫賦活

剤として検討されているものには、BCG、嫌気性コリネバクテリウム、OK432等の細菌製剤、PSK、レンチナン等の多糖類や、レバミゾール等がある。

今回、手術不能の末期進行癌患者に癌化学療法に加えて、OK432を投与し、その効果を検討したので若干の文献的考察と併せて報告する。

II 対象及び投与方法

昭和48年1月より昭和55年6月までに当院で治療を行なった手術不能の末期進行癌患者で、制癌剤にOK

Key words: Advanced cancer, Immunochemotherapy, OK-432 (Picibanil).

引語: 末期癌, 免疫化学療法, OK-432 (ピシバニール).

Present address: Department of Surgery, Ako Municipal Hospital, Nakasu, Kariya, Ako, Hyogo, 678-02 Japan.

432 を併用投与した54例を対象とした（以下 OK 併用群）。内訳は、胃癌17例、大腸直腸癌 4 例、肝癌 7 例、肺癌 3 例、胆嚢癌 4 例、肺癌16例、癌性腹膜炎（原発巣不明）3 例である。比較対象として、同時期の末期進行癌患者で、制癌剤を投与した70例（化療群）と、対症療法のみ61例（無治療群）を用いた。化療群の内訳は、胃癌31例、大腸直腸癌 3 例、肝癌 7 例、胆嚢癌 2 例、肺癌16例で、無治療群の内訳は、胃癌21例、大腸直腸癌 4 例、肺癌15例、肺癌12例、胆嚢癌 3 例、肺癌 6 例である。転移性のもの、術後再発例、および放射線療法併用例は含めていない。

OK432 は筋注又は静注にて投与し、0.2～0.5KE より始め、1～5KE を維持量とし、入院中は毎日又は隔日に投与し、退院後は1～2週毎に投与し、可能な限り投与を継続した。併用した化学療法の内訳は、5FU 又は FT207 単独 8 例、MF 26例、MFC 12例、その他 8 例で、化学群の内訳は、MMC 単独12例、5FU または FT207 単独 7 例、MF 13例、MFC 26例、その他12例である。

なお、生存期間は入院日より算定し、臨床効果判定には、Karnofsky 判定を用いた。

III 臨床効果

化療群70例中、効果判定可能例は63例で、このうち I-A 以上の有効例は 5 例（8%）で、O-C を含めると 9 例（14%）に改善を認めた。一方、OK 併用群54例中、効果判定可能例は52例で、I-A 以上は11例（21%）、O-C 以上は21例（40%）と、化療群に較べて明らかに

臨床効果が改善された（表 1）。

臓器別臨床効果（表 2）をみると、胃癌では、化療群中、I-A 以上の有効は 2 例（6.7%）であるのに対し、OK 併用群では16例中 5 例（31%）が有効であった。肝・胆道系癌では、有効は化療群18例中 1 例（6%）、OK 併用群14例中 2 例（14%）で、肺癌では化療群12例中 1 例（8%）、OK 併用群16例中 3 例（19%）が有効であり、何れも OK 併用群の方が有効率が高かった。特に胃癌と肺癌での併用効果が大きく、O-C を加えると、胃癌では16例中10例（63%）、肺癌では16例中 8 例（50%）に臨床効果の改善がみられた。

化学療法別臨床効果（表 3）をみると、5FU 又は FT207 投与群では有効は 7 例中 1 例（14%）で、OK 432 を併用しても有効は 8 例中 1 例（13%）で、差は認められなかった。MF 療法では、有効例が13例中 1 例もみらなかつたのに対し、OK432 を併用すると、26例中 7 例（27%）に有効がみられた。MFC 療法では26例中 2 例（7.7%）に有効が認められ、OK432 を併用すると、12例中 2 例（17%）に有効がみられたが、MF の場合ほどの改善は認められなかった。

上記以外の化療群では、QFC 療法に有効例が 1 例あり、OK 併用群では、MB 療法・MBQF 療法との併用例に、それぞれ 1 例ずつ有効例が認められ、何れも肺癌症例であった。

IV 延命効果

延命効果については、消化器癌と肺癌とを別々に検討した。末期消化器癌では、追跡し得たのは無治療群

表 1 臨床効果 (Karnofsky 判定)

Group	chemotherapy	chemotherapy+OK432
Cases	70	54
evaluated cases	63 (90%)	52 (96%)
Karnofsky's Criteria		
O-O	38 (60%)	26 (50%)
O-A	16 (25%)	5 (10%)
O-B	0	0
O-C	4 (6%)	10 (19%)
I-A	4 (6%)	6 (11%)
I-B	1 (2%)	4 (8%)
I-C	0	1 (2%)
effective Cases	4 (8%)	11 (21%)

表2 臓器別臨床効果

原 発 巣	chemotherapy								chemotherapy + OK432								
	効 果 判定例	Karnofsky's Criteria							効 果 判定例	Karnofsky's Criteria							
		O-O	O-A	O-B	O-C	I-A	I-B	I-C		有効率	O-O	O-A	O-B	O-C	I-A	I-B	I-C
胃 癌	30	15	9		4	2		$\frac{2}{30}(6.7\%)$	16	5	1		5	3	2		$\frac{5}{16}(31\%)$
大 腸 癌	3	2				1		$\frac{1}{3}(33\%)$	4	2		1			1		$\frac{1}{4}(25\%)$
肝・胆道系癌	18	13	4				1	$\frac{1}{18}(6\%)$	14	10	2		1	1			$\frac{2}{14}(14\%)$
肺 癌	12	8	3		0	1		$\frac{1}{12}(8\%)$	16	6	2		5	2	1		$\frac{3}{16}(19\%)$
そ の 他	0								2	1	1						
計	63	38	16		4	4	1	$\frac{5}{63}(7.9\%)$	52	24	6		10	6	5		$\frac{11}{52}(21\%)$

表3 化学療法別併用効果 (Karnofsky I-A以上)

疾 患 化学療法	胃 癌	大 腸 癌	肝・胆道 系 癌	肺 癌	そ の 他	計
5FU or FT207	$\frac{0}{3}$		$\frac{1}{4}$			$\frac{1}{7}(14\%)$
// +OK432	$\frac{0}{2}$		$\frac{0}{4}$	$\frac{1}{2}$		$\frac{1}{8}(13\%)$
MF	$\frac{0}{7}$		$\frac{0}{5}$	$\frac{0}{1}$		$\frac{0}{13}(0\%)$
// +OK432	$\frac{5}{14}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{0}{3}$		$\frac{7}{26}(27\%)$
MFC	$\frac{1}{13}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{0}{6}$	$\frac{0}{5}$		$\frac{2}{26}(7.7\%)$
// +OK432	$\frac{0}{2}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{6}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{2}{12}(17\%)$
MMC	$\frac{1}{8}$	$\frac{0}{1}$	$\frac{0}{3}$			$\frac{1}{12}(8\%)$
// +OK432			$\frac{0}{1}$			$\frac{0}{1}(0\%)$

47例，化療群50例，OK 併用群36例であった。50％生存期間は，無治療群2カ月，化療群3ヶ月，OK 併用群4ヶ月で，6ヶ月生存率は，無治療群6％，化療群20％，OK 併用群32％，1年生存率はそれぞれ0％，6％，18％であった。

Kaplan-Meier 法による生存率曲線 (図1) では，化療群・OK 併用群とも無治療群に較べて明らかに高い生存率を示した。化療群と OK 併用群の生存率の差を Cox-Mantel 法により検定すると，入院後8～14ヶ

月の期間において，OK 併用群の生存率は化療群のそれよりも有意に高かった (P>0.05)。

臓器別に検討すると，胃癌 (図2) では，50％生存期間は無治療群2ヶ月，化療群4ヶ月，OK 併用群6ヶ月で，6ヶ月生存率は無治療群12.5％，化療群27.6％，OK 併用群55％，1年生存率はそれぞれ，0％，3.5％，20％であった。OK 併用群の生存率は，入院後8～14ヶ月の間で，化療群よりも有意に高い生存率を示していた (P>0.05)。

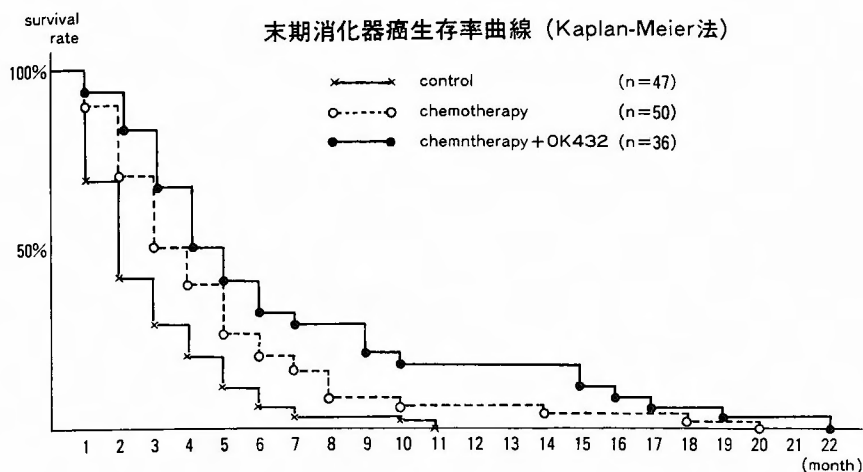


図 1

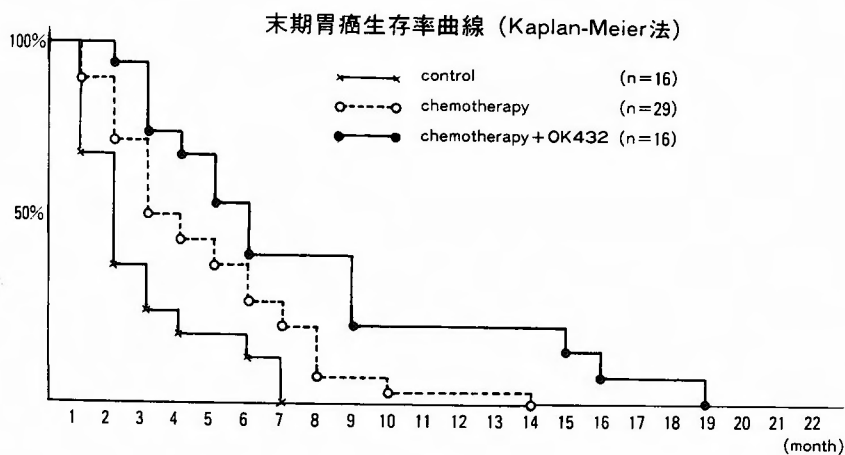


図 2

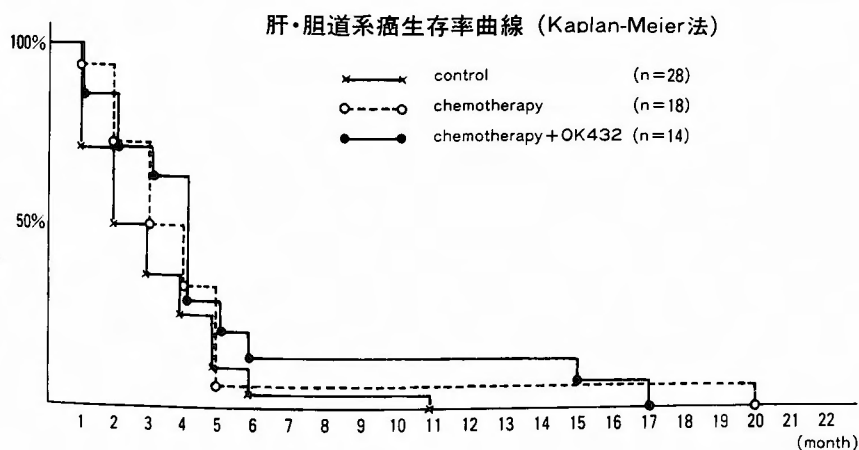


図 3

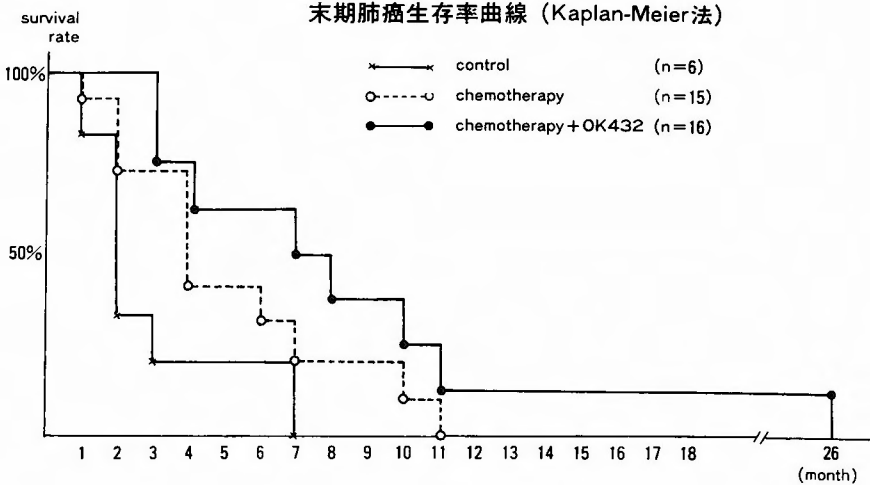


図 4

肝・胆道系癌では、50%生存期間は無治療群2ヶ月、化療群3ヶ月、OK 併用群4ヶ月であり、6ヶ月生存率はそれぞれ、3.6%、5.6%、14.3%で、胃癌の場合と比較すると生存率が低かった。生存率曲線 (図3) をみても、化療群、OK 併用群ともに、無治療群と比較して生存率が高いとはいえず、統計学的にも無治療群と有意差を認めなかった。

他の消化器癌については、症例が少なく、生存率の検討を行うまでには至らなかった。

肺癌では、追跡しえたのは無治療群6例、化療群15例、OK 併用群16例であった。50%生存期間は無治療群2ヶ月、化療群4ヶ月、OK 併用群7ヶ月であり、6ヶ月生存率は無治療群20%、化療群31%、OK 併用群62%で、1年生存率はそれぞれ、0%、0%、13%であった。生存率曲線 (図4) では、OK 併用群の生存率が高いが、症例数が少ないため、統計学的検討は行なわなかった。

V 考 按

癌免疫療法においては、腫瘍特異抗原に対する免疫反応を利用するのが理想であるが、人癌の場合、抗原性が低く、応用に至るには多くの難問がある。現在主流となっているのは、免疫賦活剤を用いて患者の生体防禦機構全体を活性化させることにより、抗腫瘍能を増強しようという非特異的免疫療法である。

OK432 に当初、腫瘍に対する直接作用が注目されたが、現在では、宿主介在作用を有する非特異的免疫賦活剤と考えられている^{6,7)}。

本剤の抗腫瘍作用の発現には、マクロファージとTリンパ球が関与していると考えられている^{4,5,14)}。臨床的にも、本剤の投与によりTリンパ球の増加やリンパ球幼若化率の増強が認められると報告されている^{3,16)}。

OK432 は、単独で投与された場合、臨床的有效率は低い様で、小川⁹⁾や黒川¹⁰⁾らの報告では、化学療法単独と比較しても有効率は低い。このため、制癌剤との併用が試みられているが、その臨床効果は併用する化学療法により、かなり差があるようである。服部¹⁰⁾らは、胃癌を主とする末期消化器癌患者80例に、各種の制癌剤とOK432の併用し、その効果をみているが、MFとの併用では、45例中24例(53%)、MFCとの併用では13例中4例(31%)、5FU+Endoxanとの併用では16例中5例(31%)、5FUとの併用では6例中1例(17%)が有効で、MFとの併用が最も有効率が高く、長期生存例が多いと報告している。三沢¹³⁾らは、210例の進行癌患者に対し、MFC、QFC、FT207坐剤による化学療法と、それぞれOK432を併用した群とで比較検討している。それによれば、有効率はMFC 27.7%、QFC 24.0%で、OK432を併用すると、それぞれ30.0%、18.2%となり、副作用の軽減はみられたが、有効率や生存期間に差はなかった。一方、FT207坐剤との併用では、有効率が28.6%から38.6%に改善し、延命効果も認められ、FT207は免疫抑制作用が弱い¹⁷⁾ため、OK432との相乗効果が得られたと推論している。藤井¹⁾は末期消化器癌35例に、MFCを中心とする各種制癌剤とOK432を併用し、MFCとの併用

で25例中9例(36%)に有効をみている。MFCT療法とMFU療法にOK432を併用した中尾¹¹⁾らの報告では、I-A以上はMFCT 20%, MFU 29%であったが、MFCT+OK432では31%, MFU+OK432では35%である。以上、諸家の報告では、OK432の併用による有効率は、F(Fu)-O 17~39%, MF(Fu)-O 35~53%, MFC-O 30~36%で、MFとの併用が最も有効率が高いようである。今回の検討でもMFとの併用が最も有効であった。

臓器別効果では、胃癌についての報告が多い、須賀¹⁵⁾らは進行胃癌患者でMFCとMFC-O群との生存率を比較しているが、1年生存率はMFC 13.2%, MFC-O 41.2%で、2年生存率はそれぞれ0%, 20%でOK432併用群の方が統計的に有意に高い生存率を示している。服部⁹⁾らのMF-Oを中心とした併用療法では有効率は41%で、1年生存率は24%, 2年生存率は8.6%である。我々はstage IV胃癌で、MFCとMF-Oとの比較検討を行ない報告した¹²⁾が、最近の成績では、stage IV切除不能胃癌での有効率(I-A以上)はMFC 7.7%, MF-O 36%で、1年生存率はMFC 11%, MF-O 21%である。以上の様に胃癌では化学療法にOK432を併用すると、臨床効果、延命効果ともかなりの改善が認められる。

他の臓器の癌については報告が少ないが、藤井¹³⁾の報告では、原発性肝癌の50%生存期間は無治療群0.9ヶ月、化療群2.5ヶ月、OK併用群3.0ヶ月で、6ヶ月生存率はそれぞれ4%, 21%, 25%である。今回の検討では、藤井の報告と大差ないが、概して胃癌の場合よりも化療群、OK併用群とも治療効果が少なかった。

肺癌ではBCGによる免疫療法の報告が多く、OK432を用いた報告は少ない。渡辺¹⁷⁾らは肺癌の術後化学療法にOK432を併用し手術内容別に比較検討しているが、その中で、切除不能例でも化学療法単独にくらべて、OK併用群は有意に高い生存率を示したと報告している。木村⁹⁾らのⅢ・Ⅳ期の肺癌に対する報告では、OK併用群22例の50%生存期間は6.0ヶ月で、化療群26例のそれは4.0ヶ月であり、OK併用群の生存率は有意に高かったという。今回の結果もほぼ同様で、肺癌も胃癌と同様OK432の併用効果が認められる。

このように末期進行癌においても、化学療法にOK432を併用することにより、治療成績の向上が認められるが、その効果は化学療法が奏効した症例により著明にみられる傾向がある。このことは化学療法が比較

的有効な胃癌や肺癌で、OK432の併用により成績の向上が認められたが、胃癌におけるMFCのように、有効性が確立された化学療法がない肝・胆道系癌では、OK432を併用しても効果が少ないことからわかる。一方、MFCとの併用より、MFとの併用の方が有効率が高い傾向があるところから、併用する化学療法については、免疫抑制作用の弱い制癌剤と併用する方が効果の増強がより大きいと考えられる。したがって、OK432を化学療法に併用して更に成績の向上を計るためには、化学療法の抗腫瘍効果だけでなく、免疫抑制作用も考慮した適切な化学療法の選択が最も重要であると考えられる。

VI ま と め

末期進行癌患者54例に制癌剤とOK432を併用投与し、化学療法群70例とその治療効果を比較した。有効率は、OK併用群21%、化療群8%、1年生存率はそれぞれ18%, 6%で、OK432の併用により治療効果の改善が得られた。化学療法例では、MF療法とOK432の併用が最もすぐれた成績を示し、臓器別では、胃癌と肺癌に有効例が多くみられた。

御校閲を賜った京都大学第2外科、日笠頼則教授に深甚の謝意を表す。なお本文の要旨の一部は、第18回日本癌治療学会総会(於：東京)にて発表した。

文 献

- 1) 藤井 浩：末期消化器癌に対する溶連菌製剤(OK 432)の併用療法。癌と化学療法 4(3): 647-654, 1977.
- 2) 服部隆延, 他：ピシバニール導入による免疫化学療法。癌と化学療法 3(6): 195-201, 1976.
- 3) 星野 孝, 他：癌の免疫刺激剤による免疫療法。臨床免疫 8: 1105-1114, 1976.
- 4) 川口 勉, 他：腹腔マクロファージの諸機能におよぼすピシバニールの効果。第36回日本癌学会総会記事 p. 78, 1977.
- 5) 川口 勉, 他：ピシバニールのMeth-A移植腫瘍に対する効果および腹腔細胞数変動に及ぼす影響。ピシバニール文献集第3集 4~11, 1978.
- 6) 木村郁郎, 他：癌化学療法における溶連菌製剤の宿主を介する作用。臨床と研究 50: 173-177, 1973.
- 7) 木村郁郎, 他：溶連菌製剤OK432と癌の免疫化学療法の可能性。癌と化学療法 2: 21~33, 1975.
- 8) Kimura I, et al.: Immunotherapy using the streptococcal agent OK-432. Cancer 37: 2201-2203, 1976.
- 9) 小川一誠, 他：ピシバニールの抗腫瘍作用に関し

- ての臨床的研究. 癌の臨床 **22**: 735-739, 1976.
- 10) 黒川利雄, 他: PC-B-45 の臨床治験. 癌の臨床 **15**: 1056-1062, 1969.
- 11) 中尾 功, 他: 癌化学療法における多剤併用療法. 癌と化学療法 **5**: 111-118, 1978.
- 12) 仁尾義則, 他: 進行胃癌に対する免疫化学療法の臨床的検討. 日本癌学会誌 **15**: 161-165, 1980.
- 13) 三沢信一, 他: 溶連菌製剤 Picibanil と制癌剤の併用による免疫化学療法の臨床的検討. 癌と化学療法 **5**: 413-422, 1978.
- 14) 光井硯樹, 他: ピシパニール (OK432) の抗腫瘍作用におけるマクロファージの関与について. 第35回日本癌学会総会記事 p. 84, 1976.
- 15) 須賀昭二, 他: 進行胃癌の治療, とくに生存率からみた多剤併用 MFC 療法と免疫化学療法 MFC + OK432 (NSC-B116209) の効果の比較. 癌の臨床 **23**: 1055-1059, 1977.
- 16) 谷内 昭, 他: 溶連菌製剤による免疫化学療法の癌患者の細胞性免疫能に及ぼす影響. 癌と化学療法 **5**: 87-97, 1978.
- 17) 渡辺洋宇, 他: 肺癌術後における OK432 免疫療法の意義. 癌と化学療法 **6**: 811-820, 1979.